

(第18回) 2022年度・研究助成報告

研究題名	粉末3D積層造形による医薬品製剤のカスタム設計
研究期間	2022年4月1日～2023年3月31日
研究機関・所属	岐阜薬科大学・製剤学研究室
研究者名	田原 耕平

1. 2022年度研究成果の概要

粉末積層造形の一つであるバインダージェッティング (BJ) 方式3Dプリンタにより患者の状態に合わせたカスタマイズ型医薬品製剤のオンデマンド製造を目指し、積層造形プロセスに最適な医薬品原料の粉体物性基準を明確化し、処方条件やプロセスパラメータが錠剤特性に及ぼす影響を明らかにすることを目指した。粉体層せん断力測定装置による医薬品原料の粉体物性評価を行い、BJ方式に適した材料を見出した。造粒乳糖とポリビニルアルコール (PVA) 微粉末の混合粉末を用いることで、十分な強度を有するアセトアミノフェン錠剤をProJet® 260Cにより調製することに成功した。BJ方式3Dプリンタにおいて、PVA微粉末は錠剤の結合剤として有効に機能し得ることを見出した。インク液組成においても最適化を試み、界面活性剤を含有させることで、様々な形状の錠剤を効率的に成形できることを見出した。

2. 助成期間内での研究成果の概要

【背景・目的】

3Dプリンタは形状自由度の高い成形方法であり、患者一人一人に最適化されたオーダーメイド製剤を提供できる可能性があるため、製剤方法として近年注目されている。3D印刷による医薬品錠剤の成形は、成形方式や熱溶解積層方式など様々な技術によって報告されている。粉末積層造形の一種であるバインダージェッティング (BJ) 方式の3Dプリンタは、インクジェットヘッドからインク液を噴射し、粉体層を一層ずつ固める方式である。BJ方式の利点として、他の方式よりも生産性が高く、従来の湿式造粒プロセスであるため比較的マイルドな条件で成形できることがある。さらに医薬品添加剤を原料粉末として使用できることも利点である。またBJ方式ではインク液中に結合剤を溶解し粉体層を固めることができるが、印刷プロセス中の析出やノズルの詰まりの問題がある。よって結合剤は粉体層中に添加することが望ましい。

本研究では、賦形剤として乳糖水和物、結合剤としてポリビニルアルコール (PVA) 微粉末を用いて、BJ方式3Dプリンタによるアセトアミノフェン (AAP) 錠剤の設計を試みた。BJ方式により目的とするオブジェクトの錠剤成形が可能な原料粉体やインク液の特性を明らかにすることを目指した。

【実験方法】

1. 使用物質

賦形剤として乳糖水和物（ダイラクトース S、DLacS、フロイント産業）を用いた。結合剤として PVA 微粉末（三菱ケミカル）を用いた。モデル薬物には AAP（山本化学工業）を用いた。

2. 原料粉体の粉体物性評価

原料粉体の粒度分布を測定し、走査型電子顕微鏡（SEM）により形状観察を行った。粉体の流動性評価を粉体層せん断力測定装置（NS-S500、ナノシーズ）により評価した。

3. BJ 方式 3D プリンタによる錠剤成形

DLacS/PVA/AAP = 80/10/10 の重量比で各粉末を秤量し、V 型混合機により 30rpm で 10 分間混合したものを原料粉体として用いた。インク液には、水/エタノールの混合溶液または Tween 80 水溶液を用いた。BJ 方式 3D プリンタとして ProJet® 260C (3D Systems 社製) を使用し錠剤成形を行った。3D プリンタは造形部、供給部、リコーダーによって構成されている。このプリンタでは、造形開始前にあらかじめ原料粉体を造形部に供給して層状に堆積させ、そこにインク液を噴霧することで粉体を溶解し結合させる。その後、リコーダーによって供給部から供給される原料粉体をリコティングすることで、粉体を造形部に供給し、新たな粉体層を形成する (Fig.1)。この一連の操作を、溶解部分がデザインした厚みになるまで繰り返すことで錠剤を成形する。

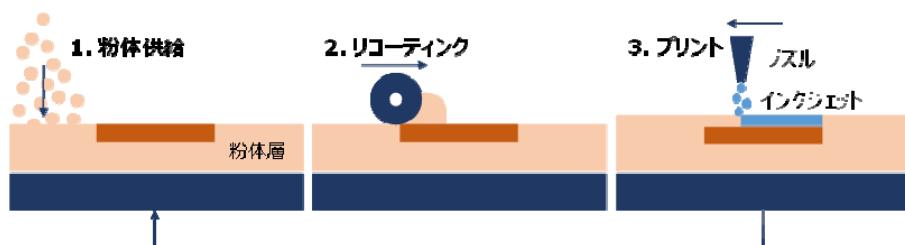


Fig.1 BJ 方式 3D プリンタの概要図

3D CAD (DesignSpark Mechanical 5.0) によりサイズの異なる錠剤形状を作成し、CAD データに基づき BJ 方式 3D プリンタにより造形を行った。粉体層から錠剤をスパークルで回収し、棚式通風乾燥機を用いて 40° C で 3 時間乾燥を行った。

4. BJ 方式 3D プリンタによるミニタブレット成形

DLacS/PVA/AAP = 85/5/10 の重量比で各粉末を秤量し、V 型混合機により 30rpm で 10 分間混合したものを原料粉体として用いた。インク液には Tween 80

水溶液を用いた。実験方法3と同様にProJet® 260C を用いて直径Φが1から4 mm のミニタブレットを造形した。

5. 錠剤特性評価

3D プリンタで調製した錠剤において、バッチ内の錠剤サイズと質量偏差を評価した。SEM により錠剤表面を観察し、錠剤硬度と崩壊時間を評価した。

【結果・考察】

1. 原料粉体の物性

粉末積層造形の場合、原料となる粉末の流動性や充てん性など粉体特性が、錠剤の品質を左右する。また原料粉体の粒子径は、ProJet® 260C の積層ピッチ（積層間隔：100 μm ）以下であることが望ましい。本研究で使用した原料粉体の平均粒子径はいずれも 100 μm 以下であった。粉体層せん断力測定装置による流動性評価では、BJ 方式で汎用される石膏パウダーとほぼ同じ良好な流動性パラメータであったことから、BJ 方式に適用できると判断した。

2. 錠剤サイズが及ぼす影響

同一処方やインク液を用いて、錠剤サイズが成形物に及ぼす影響を評価した。錠剤厚みが 3.7 mm で直径が異なる（8.1、14.7、20.8 mm）形状データを 3D CAD により作成し造形した。特にΦ8.1 mm の錠剤については、1 バッチで 252 錠調製することが可能であり、BJ 方式 3D プリンタの高い生産性が示された。いずれの形状においても 1 MPa 程度の錠剤硬度を達成することができた。また崩壊時間も 20 分以下であった。一方、成形条件によっては斜円柱型の成形物になったことから、原料粉体とインク液の最適化の必要性が示唆された。SEM による錠剤表面の観察から原料粉体の粒子が確認でき空隙が観察された。

3. インク液の組成が及ぼす影響

印刷プロセスでは、インク滴の表面張力と粘度が重要であり、インク液の原料粉体層中への浸透性が錠剤物性を左右する。水とエタノールの混合溶媒や Tween 80 水溶液をインク液として造形した。インク組成によっては、CAD データと実際の成形物のサイズにずれが生じた。0.5% (w/v) Tween 80 水溶液を用いた場合には、設計図に近い錠剤を作製することができ、錠剤の崩壊性も良好であることが分かった。

4. 粉体層中の結合剤の割合が及ぼす影響

本研究では結合剤として PVA を用いた。処方粉体中の PVA の割合を 10% から 5% に減少させると、錠剤硬度と崩壊時間のいずれに関しても低下が認められた。

5. ミニタブレットの成形

特殊剤形として $\Phi 4$ mm 以下のミニタブレットの造形を ProJet® 260C で行った。 $\Phi 2$ mm 以上では、3D プリント後の錠剤の回収が可能であった。 $\Phi 4$ mm のミニタブレットは 1 バッチで 744 錠調製することが可能であり、取り扱いに十分な硬度と崩壊性を達成した。比較的大きな普通錠を造形した際に観察された斜円柱型の成形物は、ミニタブレットの場合にはほとんど観察されなかった。

【結論】

良好な粉体流動性を有する医薬品原料を用いることで、普通錠からミニタブレットまで様々な形状の固形製剤を BJ 方式 3D プリンタで製造できることを明らかにした。

3. 研究発表

【学会発表】

バインダージェッティング方式 3D プリンタによる医薬品錠剤設計 柴田真奈、後藤彩那、谷川幹汰、山添絵理子、伊藤貴章、森岡俊文、吉村延能、田原耕平 第 39 回製剤と粒子設計シンポジウム (2022/11/29、姫路市)